

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Gebrauchsmusteranmeldung

Aktenzeichen: 203 05 570.5

Anmeldetag: 07. April 2003

Anmelder/Inhaber: Roche Diagnostics GmbH, Mannheim/DE

Bezeichnung: Mehrkammer-Mikrodialysevorrichtung

IPC: B 01 D, G 01 N, A 61 J

(*) Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Gebrauchsmusteranmeldung.

München, den 10. September 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Stanschus".

Stanschus

Anmelder: Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, DE

Mehrkammer-Mikrodialysevorrichtung

Die Erfindung betrifft eine Mehrkammer-Mikrodialysevorrichtung mit einer Vielzahl von (nach Art einer Mikrotiterplatte) dicht nebeneinander angeordneten Probenkammer zur Aufnahme flüssiger Proben und mindestens einer Dialysatkammer zur Aufnahme einer Dialysatflüssigkeit. Die Probenkammern sind jeweils von umlaufenden Seitenwänden umschlossen und stehen über eine Austauschöffnung, die von einer semipermeablen Membran überspannt ist, in Kontakt zu einer benachbarten Dialysatkammer. Die semipermeable Membran ist derartig flüssigkeitsdicht an den Wänden der Probenkammer befestigt, daß ein Diffusionsaustausch zwischen der Probenkammer und der jeweils benachbarten Dialysatkammer nur durch die Membran hindurch möglich ist und folglich nur Moleküle mit einem unterhalb der Durchlaßgrenze der semipermeablen Membran liegenden Molekulargewicht von der Probenkammer in die Dialysatkammer oder von der Dialysatkammer in die Probenkammer diffundieren können.

- Um die erforderliche Probenmenge zu minimieren, sind die Mehrkammer-Mikrodialysevorrichtungen, auf die sich die Erfindung bezieht, möglichst klein. Besonders bevorzugt sind Formate, die den handelsüblichen Mikrotiterplatten
- 5 mit 96 Kammern entsprechen, so daß Dosierautomaten und andere auf die Mikrotiterplattenformate abgestimmte Geräte verwendet werden können. Dabei beträgt der Abstand zwischen den Mittelpunkten der Kammern 9 mm.
- 10 Bei den erfindungsgemäßen Mehrkammer-Mikrodialysevorrichtungen ist die für den Diffusionsaustausch (in der Austauschöffnung zwischen Probenkammer und Dialysatkammer) zur Verfügung stehende Austauschfläche der Membran typischerweise kleiner als 100 mm², wobei sich die Erfindung bevorzugt auf Anwendungsfälle richtet, bei denen die wirksame Membranfläche kleiner als 50 mm² ist. Das Volumen der Probenkammern liegt in der Regel unter 200 mm³, in bevorzugten Anwendungsfällen der Erfindung sogar unter 100 mm³.
- 20
- Derartige Mehrkammer-Mikrodialysevorrichtungen werden im chemischen und biochemischen Labor für verschiedene analytische und präparative Zwecke eingesetzt. Sie werden nachfolgend in Anlehnung an den im Labor üblichen Sprachgebrauch auch als "Multiwell-Dialyzer" bezeichnet.
- 25
- Ein wichtiges Anwendungsgebiet ist die Gleichgewichtsdialyse, insbesondere für Protein-Bindungstests. Dabei werden Mehrkammer-Mikrodialysevorrichtungen verwendet,
- 30 bei denen jeder Probenkammer eine gesonderte Dialysatkammer zugeordnet ist (1:1-Anordnung). In jeweils einer der Kammern werden Proben von Substanzen eingebracht, deren Bindungsfähigkeit mit einem in der benachbarten Kammer enthaltenen Protein getestet werden soll. Die
- 35 Durchlaßgrenze der Membran ist so bemessen, daß das Pro-

tein nicht hindurchdiffundieren kann, während für das kleinere Molekül der zu untersuchenden Substanz ein Diffusionsaustausch durch die semipermeable Membran möglich ist. Wenn die Testsubstanz mit dem Protein bindet, führt dies zu einer Anreicherung der Testsubstanz in der Kammer, die das Protein enthält. Sie kann – beispielsweise mittels einer radioaktiven Markierung der Testsubstanz – nachgewiesen werden. Wenn keine Anreicherung beobachtet wird, kann daraus geschlossen werden, daß die Testsubstanz nicht an das Protein bindet. Derartige Tests sind insbesondere für das Screening einer großen Zahl von Testsubstanzen auf potentielle pharmazeutische Wirksamkeit wichtig.

Ein anderer Anwendungsfall ist das Äquilibrieren von Proben aus biologischen Flüssigkeiten. Dabei stehen die in die Probenkammern dosierten Proben über die semipermeable Membran im Austausch zu einer gemeinsamen benachbarten Dialysatkammer (N:1-Anordnung), in der eine Pufferlösung enthalten ist. Durch Diffusionsaustausch über die Membran erfolgt eine Äquilibrierung der aus unterschiedlichen biologischen Umgebungen stammenden Proben, die Voraussetzung für die Vergleichbarkeit anschließend durchgeföhrter Tests ist.

Ein weiteres Anwendungsbeispiel sind Gewebekulturen oder die zellfreie biochemische Erzeugung von Proteinen oder anderen Polypeptiden. Dabei enthalten die Probenkammern die Gewebeproben bzw. die für die zellfreie Biosynthese erforderlichen hochmolekularen Komponenten, während in der benachbarten Dialysatkammer eine Versorgungsflüssigkeit mit für die Biosynthese erforderlichen relativ niedermolekularen Nährstoffen enthalten ist.

Diese Beispiele zeigen, daß im Rahmen der Erfindung die Begriffe "Dialysatflüssigkeit" bzw. "Dialysatkammer" nicht einschränkend dahingehend zu verstehen sind, daß die Diffusion der niedermolekularen Bestandteile im wesentlichen von der Probenkammer in Richtung auf die Dialysatkammer stattfindet. Vielmehr richtet sich die Erfindung auf Mehrkammer-Mikrodialysevorrichtungen für unterschiedlichste Anwendungszwecke, bei denen in irgendeiner Weise ein Diffusionsaustausch über eine semipermeable Membran zwischen zwei nur über die Austauschfläche und damit durch die semipermeable Membran hindurch verbundenen Kammern bedeutsam ist.

Ein besonderes Problem bei der Entwicklung solcher Multiwell-Dialyzer ist die Befestigung der Membran am Rand der Austauschöffnung der Probenkammern. Sie muß einerseits hohe Anforderungen erfüllen. Insbesondere muß eine zuverlässige Abdichtung zwischen der Membran und der umlaufenden Seitenwand der Probenkammern erreicht werden, weil jede Undichtigkeit die Diffusion von Molekülen mit einem Molekulargewicht oberhalb der Durchlaßgrenze der semipermeablen Membran ermöglicht und demzufolge zu einem Fehler führt. Andererseits unterliegt die Befestigung der Membran an der Kammerwand Restriktionen, die sich bei einem Multiwell-Dialyzer mit einer Vielzahl von kleinen eng beieinander in einer Ebene angeordneten Probenkammern vor allem aus der räumlichen Enge ergeben, die zu erheblichen Konstruktionseinschränkungen führt. Trotz dieser erheblichen technischen Probleme muß die Befestigung der Membranen an der Kammerwand möglichst kostengünstig sein, weil Multiwell-Dialyzer in der Regel nur einmal verwendbar (disposable) sind und in großen Stückzahlen benötigt werden.

- In der EP 0596482 B1 ist eine Multiwell-Dialyzer für Gleichgewichtsdialysen beschrieben. Darin wird darauf hingewiesen, daß ein besonderes Problem darin besteht, die Probenseite der Membran zuverlässig von der gegenüberliegenden Seite (d.h. der Dialysatseite) zu trennen.
- 5 Insbesondere wird hervorgehoben, daß Dialysemembranen aus Zelluloseacetat oder regenerierter Zellulose bestehen und es bekanntermaßen schwierig ist, diese Membranen mittels thermischer Verfahren oder mittels eines Klebers zuverlässig dicht zu befestigen. Es sei gebräuchlich, den Probenraum dadurch zu verschließen, daß man eine schlauchförmige Membran verwendet und diese durch einen Knoten oder mittels eines Clips verschließt. Außerdem wird auf eine aus der DE-U-9105550 bekannte Vorrichtung verwiesen,
- 10 bei der eine Membran zwischen starren Platten eingeklemmt ist, in denen jeweils Hohlräume ausgebildet sind, wobei eine O-Ring-Dichtung verwendet wird, um die erforderliche Abdichtung zu gewährleisten. Eine solche O-Ring-Dichtung wird jedoch als unzureichend angesehen.
- 15
- 20 Zur Lösung dieser Probleme wird in der EP 0596482 eine Konstruktion vorgeschlagen, bei der eine einzige Membran zur Abdichtung einer Vielzahl von Probenkammern verwendet wird. Die Abdichtung soll dadurch erreicht werden, daß eine auf die Außenmaße der Probenkammern abgestimmte
- 25 Lochschablone gegen die über den Austauschöffnungen der Probenkammern liegende Membran gedrückt und dadurch um die Außenwände der Probenkammern herumgezogen wird. Auf diese Weise läßt sich jedoch keine zuverlässige Dichtwirkung erreichen, insbesondere weil das Material von Dialysemembranen nicht ausreichend elastisch ist.
- 30
- Auch das US-Patent 6,458,275 befaßt sich mit Laborvorrichtungen für die Gleichgewichtsdialyse. Es wird festgestellt, daß die bisher für diesen Zweck verfügbaren
- 35

Vorrichtungen nur eine einzige Kammer aufweisen, so daß jeweils nur eine Probe bearbeitet werden kann. Für viele Anwendungen seien jedoch Screening-Verfahren mit einem hohen Durchsatz erforderlich, bei denen eine große Anzahl von Proben rasch bearbeitet werden müsse. Deswegen wird eine Multiwell-Dialyzer mit mindestens 96 Kammern und einer besonderen Konstruktion eines Verschlußteiles an der Einfüllöffnung der Kammern vorgeschlagen. Hinsichtlich der Befestigung der Membran wird lediglich allgemein behauptet, daß jede physikalische oder chemische Methode geeignet sei. Eine Lösung der vorstehend erläuterten Probleme wird nicht vorgeschlagen.

Auf dieser Grundlage liegt der Erfindung die Aufgabe zu grunde, eine Multiwell-Dialyzer zu schaffen, die einfach und kostengünstig ist und dennoch zuverlässig - insbesondere hinsichtlich der Abdichtung der Membran am Umfang der Austauschöffnung der Probenkammern - funktioniert.

Die Aufgabe wird durch einen Multiwell-Dialyzer gemäß Anspruch 1 gelöst.

Es ist in der Technik üblich, flache Bauteile, beispielsweise Membranen, durch Einklemmen zwischen zwei Bauteilen abdichtend zu befestigen. Auch in der Biotechnologie wurde dieses Grundprinzip bereits angewendet. So ist in der WO 00/44877 ein Bioreaktor zur zellfreien Biosynthese von Proteinen beschrieben, bei der eine Dialysemembran zwischen zwei sogenannten Kammerteilen dichtend eingeschlossen ist. Auch dort wird die Membran an ihrem Randbereich von einer vorspringenden Rippe in eine mit dieser fluchtende Nut hineingedrückt. Die konstruktiven Verhältnisse und die Fertigungsbedingungen unterscheiden sich bei dem in der WO 00/44877 beschriebenen Bioreaktionsmodul jedoch grundlegend von einem Multiwell-Dialyzer:

- Während bei einem Multiwell-Dialyzer eine Vielzahl von Probenkammern dicht nebeneinander (mit in einer gemeinsamen Ebene liegenden Austauschöffnungen) auf engem Raum (Gesamtfläche bevorzugt kleiner als 120 cm²) angeordnet sind, ist bei dem Bioreaktionsmodul nur eine einzige "Systemkammer" vorgesehen.
- Die Dimensionen liegen in einer anderen Größenordnung. Der in der WO 00/44877 dargestellte Bioreaktor hat einen Innendurchmesser von ca. 20 mm und eine resultierende wirksame Membranfläche von mehr als 300 mm². Entsprechend groß sind die Dimensionen der Bauteile, zwischen denen die Membran eingeklemmt ist. Bei einem Multiwell-Dialyzer sind hingegen die Dimensionen der Probenkammern so klein, daß die Austauschfläche der Membran typischerweise nur etwa 20 mm² beträgt.
- Aufgrund der verhältnismäßig großen Dimensionen ist es bei der WO 00/44877 möglich, die beiden Kammerenteile, zwischen denen die Membran eingeklemmt ist, mit relativ großer Wandstärke mechanisch stabil auszubilden. Demgegenüber führt die räumliche Enge im Fall eines Multiwell-Dialyzers zu sehr geringen Wandstärken der Bauteile und folglich zu erheblichen Festigkeitsproblemen.
- Bei einem Einzelmodul stellt die Montage der Membran kein besonderes Problem dar. Aufgrund ihrer großen Abmessungen kann sie - wie in der WO 00/44877 beschrieben - dadurch zentriert und fixiert werden, daß an einem der Kammerenteile Stifte angegossen sind, die in entsprechende (mit den Stiften fluchtende) Löcher der Membran eingreifen. Eine derartige Gestaltung ist bei den räumlichen Verhältnissen in einem Multiwell-Dialyzer nicht möglich.
- Die Dichtwirkung basiert bei der vorbekannten Konstruktion wesentlich darauf, daß die Membran durch die

erwähnten Stifte gespannt wird und die Dichtrippe so mit gegen eine gespannte Membran drückt. Im Falle eines Multiwell-Dialyzers wird hingegen die gesamte mögliche Breite des Dichtbereiches durch die Stirnfläche der Seitenwand limitiert (also durch die Dicke der Seitenwand, die typischerweise nur etwa 0,8 mm beträgt). Die räumlichen Verhältnisse schließen die Anwendung von Zentrier- oder Fixierstiften aus.

- Die Dicke der Dialysemembran resultiert aus deren Dialyseeigenschaften und ist von ihren Flächenabmessungen unabhängig. Demzufolge führen die stark unterschiedlichen Flächenabmessungen dazu, daß bei einem Multiwell-Dialyzer völlig andere mechanische Verhältnisse, beispielsweise hinsichtlich der am Rand der Membran auftretenden Biegespannungen, herrschen, als bei einem sehr viel größeren Einzelmodul, wie er in der WO 00/44877 dargestellt ist.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von in den Figuren dargestellten Ausführungsbeispielen näher erläutert. Die dargestellten Besonderheiten können einzeln oder in Kombination verwendet werden, um bevorzugte Ausgestaltungen der Erfindung zu schaffen. Es zeigen:

- Fig. 1 eine perspektivische Darstellung eines erfindungsgemäßen Multiwell-Dialyzers;
- Fig. 2 einen Schnitt durch ein Modul des Multiwell-Dialyzers nach Fig. 1;
- Fig. 3 eine perspektivische Darstellung einer zweiten Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Multiwell-Dialyzers;
- Fig. 4 eine Seitenansicht eines Kammerteils eines Moduls des Multiwell-Dialyzers von Fig. 3;

Fig. 5 eine Aufsicht auf ein zugehöriges Halteteil.

Der in den Figuren 1 und 2 dargestellte Multiwell-Dialyzer 1 ist modular aufgebaut. Er besteht aus einem Rahmen 2 und einer Mehrzahl von Kammermodulen 3, die in den Rahmen 2 in einer exakt definierten Position eingesetzt werden können. Die Positionierung wird bei der dargestellten Ausführungsform durch aufeinander abgestimmte Positionierungsvorsprünge 4,5 des Rahmens 2 und des Moduls 3 erreicht.

Die Module 3 enthalten jeweils acht Probenkammern 7 und acht Dialysatkammern 8, die paarweise jeweils durch eine von einer semipermeablen Membran 9 überspannte Austauschöffnung 10 miteinander in Verbindung stehen. Bei der dargestellten Ausführungsform besteht jedes Modul 3 aus einem Wannenteil 12 mit acht voneinander getrennten Einzelwannen 13 und aus einem Kammerteil 14 mit acht umlaufenden zylindrischen Seitenwänden 15, die jeweils in eine Wanne 13 hineinragen.

Die von den Seitenwänden 15 und der Membran 9 umschlossenen Probenkammern 7 sind jeweils über eine Probenöffnung 16 von oben her zugänglich. Paarweise neben jeder Probenöffnung 16 befindet sich eine Dialysatöffnung 17, durch die je eine von einer Einzelwanne 13 und der Membran 9 umschlossene Dialysatkammer von oben her zugänglich ist. Die Probenkammern 7 und die Dialysatkammern 8 sind jeweils voneinander getrennt und stehen paarweise nur mit einer benachbarten Dialysat- bzw. Probenkammer über je eine Austauschöffnung 10 in Verbindung (1:1-Anordnung).

Der Multiwell-Dialyzer 1 entspricht exakt den Dimensionen üblicher Mikrotiterplatten (größte Breite b ca. 85 mm,

größte Länge 1 ca. 128 mm). In dem Rahmen 2 können jeweils sechs Module 3 mit jeweils 16 Öffnungen (acht Probenöffnungen 16 und acht Dialysatöffnungen 17) positioniert werden. Daraus resultieren 96 Öffnungen, die in
5 einem Mittenabstand von jeweils 9 mm, also in einem quadratischen Raster mit einem Rastermaß von 9 mm (entsprechend den üblichen Mikrotiterplatten), angeordnet sind. Somit können Proben und andere Flüssigkeiten bequem mittels üblicher Laborgeräte in die Öffnungen 16,17
10 dosiert werden.

Für die Funktion des Multiwell-Dialyzers 1 ist es wichtig, daß die semipermeablen Membranen 9 derartig flüssigkeitsdicht an den umlaufenden Wänden 15 der Probenkammern
15 7 befestigt sind, daß ein Diffusionsaustausch zwischen einer Probenkammer 7 und der jeweils benachbarten Dialysatkammer nur für Moleküle möglich ist, deren Molekulargewicht unterhalb der Durchlaßgrenze (molecular cut-off) der Membran liegt. Diese abdichtende Befestigung wird
20 dadurch erreicht, daß ein umlaufender Randstreifen der Membran 9 zwischen der Stirnfläche 20 der umlaufenden Seitenwand 15 und einem Halteteil 21 eingeklemmt ist, das bei der dargestellten Ausführungsform als Haltering 22 ausgebildet ist. Die Bereiche, in denen die Stirnfläche
25 20 der Seitenwand 15 und das Halteteil 21 in Kontakt zu der Membran 9 stehen, werden als Klemmbereiche 23 bzw. 24 bezeichnet.

Der Klemmbereich 23 der Stirnfläche 20 weist eine umlaufende Nut 26 und der Klemmbereich 24 des Halteteils 21 ein in die Nut 26 eindringende vorspringende Rippe auf, durch die die Membran an ihrem zwischen den Klemmbereichen 23,24 eingeklemmten Rand in die Nut 26 gedrückt wird. Die in Figur 2 eingetragenen Maßangaben in Millimeter machen deutlich, daß die Abmessungen sehr klein sind.
30
35

Trotz der geringen Nutbreite (beispielsweise 0,3 mm) und einer entsprechend geringen Höhe der vorspringenden Rippe 27 (beispielsweise 0,15 mm) wird eine ausgezeichnete langfristige Abdichtung erreicht.

5

Für die Dichtwirkung ist vorteilhaft, wenn die Begrenzungskanten der Nut 26 und die Vorderkante der vorspringenden Rippe 27 möglichst glatt und scharf sind. Bewährt haben sich im Spritzgußverfahren hergestellte Kunststoffteile, bei denen die entsprechenden Formflächen der Gießwerkzeuge glatt poliert waren.

Die räumlichen Verhältnisse in einem Multiwell-Dialyzer bringen es mit sich, daß die in der Ebene der Membran 9 in radialer Richtung gemessene Wandstärke d der Halteringe 22 sehr klein ist. Vorzugsweise beträgt sie höchstens 1,5 mm, besonders bevorzugt höchstens 1 mm. Die praktische Erprobung der Erfindung hat ergeben, daß es trotz dieser geringen Abmessungen ausreichend ist, wenn die Halteringe 22 nur durch Kraftschluß (d.h. durch einen Preßsitz 29) an den umlaufenden Seitenwänden 15 der Probenkammern 7 befestigt sind. Um einen gleichmäßigen Druck auf die Membran 9 zu bewirken, sind die bei der Fertigung zum Zusammenpressen der Ringe und der Kammenteile 14 (mit den Seitenwänden 15) verwendeten Maschinenteile vorzugsweise gefedert.

Die wirksame (nicht zwischen den Klemmbereichen 23, 24 eingeklemmte) Fläche der Membran 9 wird als Austauschfläche 28 bezeichnet. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist die an die Austauschfläche 28 anschließende Begrenzungsfläche 30 der Halteteile 21 mindestens abschnittsweise konisch ausgebildet, so daß der Durchmesser der Austauschöffnung 10 zu dem Dialysattraum 8 hin, zunimmt. Durch diese konstruktive Maßnahme werden die wi-

dersprüchlichen Anforderungen, die das Halteteil 21 einerseits hinsichtlich der erforderlichen Festigkeit und andererseits hinsichtlich des erforderlichen Dialyseaustauschs zu erfüllen hat, optimal erfüllt.

5

Trotz der sehr geringen Abmessungen der Komponenten der erfindungsgemäßen Multiwell-Dialyzer ist eine rationelle Fertigung beispielsweise mit einem Verfahren möglich, bei dem je acht Membranen für ein Modul 3 ausgestanzt, in 10 acht passende Senkungen eines Fertigungswerkzeuges geschoben und von dort in acht entsprechend positionierte Halteringe (die mit der vorspringenden Rippe 27 nach oben liegen) transferiert werden. Danach erfolgt das Zusammenpressen mit den Kammerteilen 14, wobei durch gefederte 15 Preßwerkzeuge eine definierte Andruckkraft sichergestellt wird. Die Verbindung der Kammerteile 14 und der Wannenteile 12 erfolgt bevorzugt durch Ultraschallschweißen, wobei durch die Wirkung des Ultraschalls zugleich die Haftung der Ringe 22 an den Wänden 15 verbessert werden 20 kann.

Die den Figuren 3 bis 5 dargestellte Ausführungsform unterscheidet sich von den Figuren 1 und 2 vor allem dadurch, daß jeweils eine Mehrzahl von Probenkammern 7 (im 25 Inneren der zylindrischen Wände 15 der dargestellten Kammerteile 14) mit einer gemeinsamen Dialysatkammer 31 in Verbindung stehen. Der Multiwell-Dialyzer 1 enthält zwei Dialysatkammern 31, die jeweils von entsprechenden Wannen 32 des Rahmens 2 umschlossen sind. In die Wannen 32 tauchen die Probenkammern 7 derartig ein, daß sie über Austauschöffnungen 10, die von (nicht dargestellten) Membranen überspannt sind, in Verbindung mit einem in der Dialysatkammer 31 befindlichen Dialysat stehen. Eine weitere Besonderheit besteht darin, daß die Probenkammern 7 eines 30 Moduls 3 jeweils mittels eines gemeinsamen Halteteils 33

an den Stirnflächen 20 der Wände 15 befestigt sind. Das Halteteil 33 enthält eine Mehrzahl von Ringprofilen 34, die in gleicher Weise wie die in Figur 2 dargestellten Halteringe 22 mit einer vorspringenden Rippe 27 versehen
5 sind, die in eine entsprechende Nut eingreift. Die Verbindung des gemeinsamen Halteteils 33 mit dem zugehörigen Kammerteil 14 kann mit in der Kunststofftechnik üblichen Mitteln, beispielsweise über nicht dargestellte Kunststoffsaulen, erfolgen, die in entsprechende Bohrungen 35
10 des gemeinsamen Halteteils 33 eindringen.

RDG 107/0G/DE

5

Ansprüche

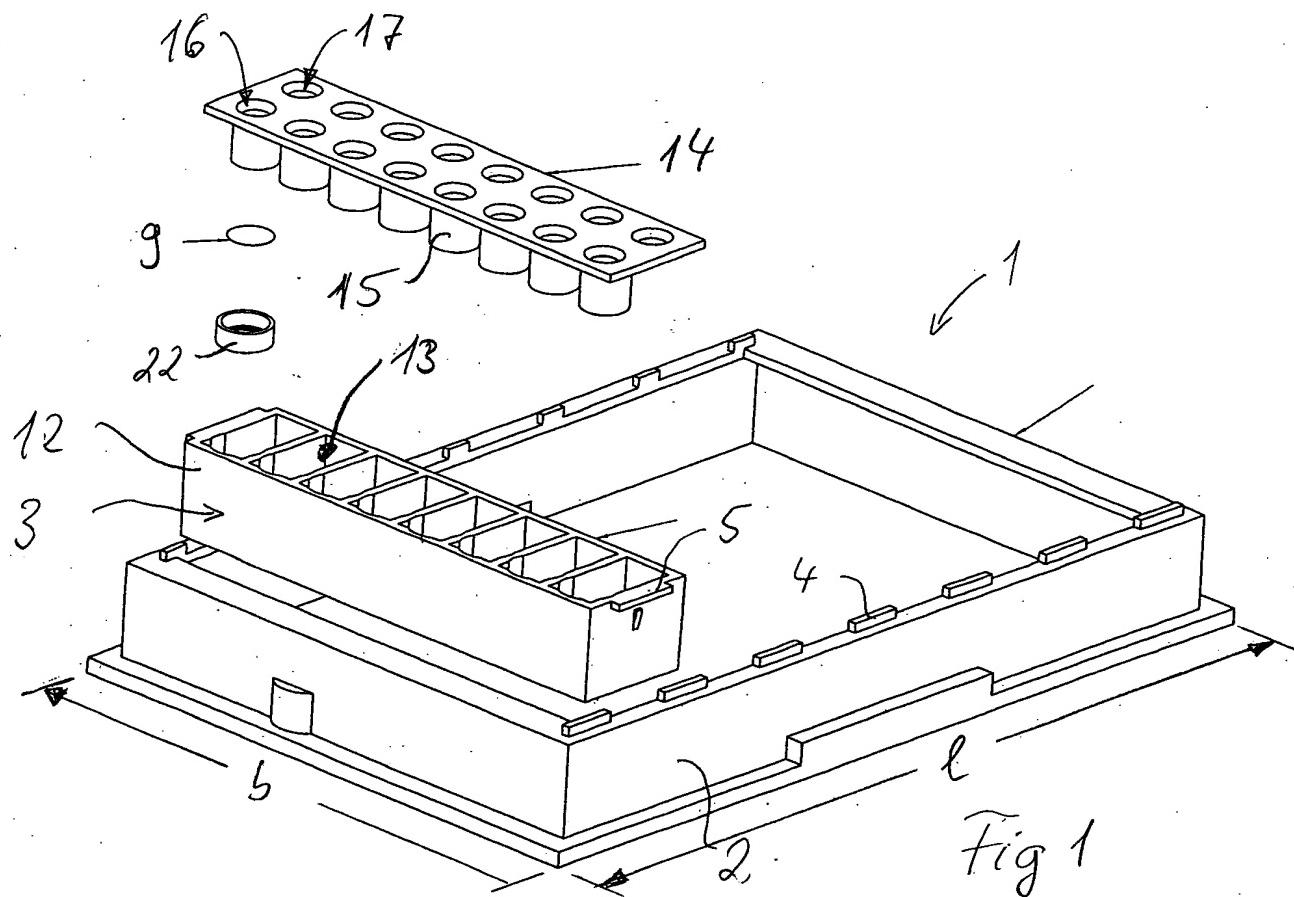
1. Mehrkammer-Mikrodialysevorrichtung mit einer Vielzahl von dicht nebeneinander angeordneten, jeweils von umlaufenden Seitenwänden (15) umschlossenen Probenkammern (7) zur Aufnahme flüssiger Proben und mindestens einer Dialysatkammer (8) zur Aufnahme einer Dialysatflüssigkeit,
10 wobei die Probenkammern (7) jeweils durch eine von einer semipermeablen Membran (9) überspannte Austauschöffnung (10) mit einer benachbarten Dialysatkammer (8) in Verbindung stehen und die Membran (9) derartig flüssigkeitsdicht an den Seitenwänden (15) der Probenkammer (7) befestigt ist, daß ein Diffusionsaustausch zwischen der Probenkammer (7) und der benachbarten Dialysatkammer (8,31) nur für Moleküle mit einem unterhalb der Durchlaßgrenze der semipermeablen Membran (9) liegenden Molekulargewicht durch die Membran hindurch möglich ist,
15
20 dadurch gekennzeichnet, daß die semipermeable Membran (9) durch Einklemmen zwischen der Stirnfläche (20) der umlaufenden Seitenwand der Probenkammer und einem Halteteil (21) befestigt ist, wobei die Stirnfläche (20) der Seitenwand (15) und das Halteteil (21,33) jeweils in einem ringförmig umlaufenden Klemmbereich (23,24) in Kontakt zu dem Rand der Membran (9) stehen und einer der Klemmbereiche (23) eine umlaufende Nut (26) und der andere Klemmbereich (24) eine in die Nut (26) eindringende
25
30

vorspringende Rippe (27) aufweist, durch die die Membran (9) an ihrem zwischen den Klemmbereichen (23, 24) eingeklemmten Rand in die Nut (26) gedrückt wird.

- 5 2. Mehrkammer-Mikrodialysevorrichtung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß die Austauschfläche (28)
der Membran kleiner als 50 mm² ist.
- 10 3. Mehrkammer-Mikrodialysevorrichtung nach einem der
vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
mindestens ein Teil der Probenkammern (7) über ihre
Austauschöffnungen (10) mit jeweils einer Einzel-
Dialysatkammer (8) in Verbindung stehen, wobei die
Einzel-Dialysatkammer (8) mit keiner anderen Proben-
kammer in Verbindung steht.
- 15 4. Mehrkammer-Mikrodialysevorrichtung nach einem der
vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
das Halteteil (21) als umlaufender Haltering (22) zur
Befestigung von jeweils einer semipermeablen Membran
(9) ausgebildet ist.
- 20 5. Mehrkammer-Mikrodialysevorrichtung nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet, daß die in radialer Richtung
gemessene Wandstärke (d) des Halterings (22) höchstens
1,5 mm, vorzugsweise höchstens 1 mm beträgt.
- 25 6. Mehrkammer-Mikrodialysevorrichtung nach einem der
vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
mindestens ein Teil der Probenkammern (7) über ihre
Austauschöffnungen (10) mit einer gemeinsamen Dialy-
satkammer (31) in Verbindung stehen.
- 30

7. Mehrkammer-Mikrodialysevorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Membranen (9) der mit einer gemeinsamen Dialysatkammer (31) in Verbindung stehenden Probenkammern (7) mittels eines gemeinsamen Halteteils (33) befestigt sind.
8. Mehrkammer-Mikrodialysevorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die semipermeable Membran (9) Zelluloseacetat und/oder regenerierte Zellulose enthält.
9. Mehrkammer-Mikrodialysevorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens 8, bevorzugt mindestens 48, besonders bevorzugt mindestens 96 Probenkammern (7) enthält.
10. Mehrkammer-Mikrodialysevorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß an ihrer Oberseite Einfüllöffnungen in einem quadratischen Raster mit einem Rastermaß von 9 mm angeordnet sind.
11. Mehrkammer-Mikrodialysevorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ihre Außenabmessungen ca. 85 mm Breite und ca. 128 mm Länge betragen, so daß sie mit den Abmessungen üblicher Mikrotiterplatten übereinstimmen.

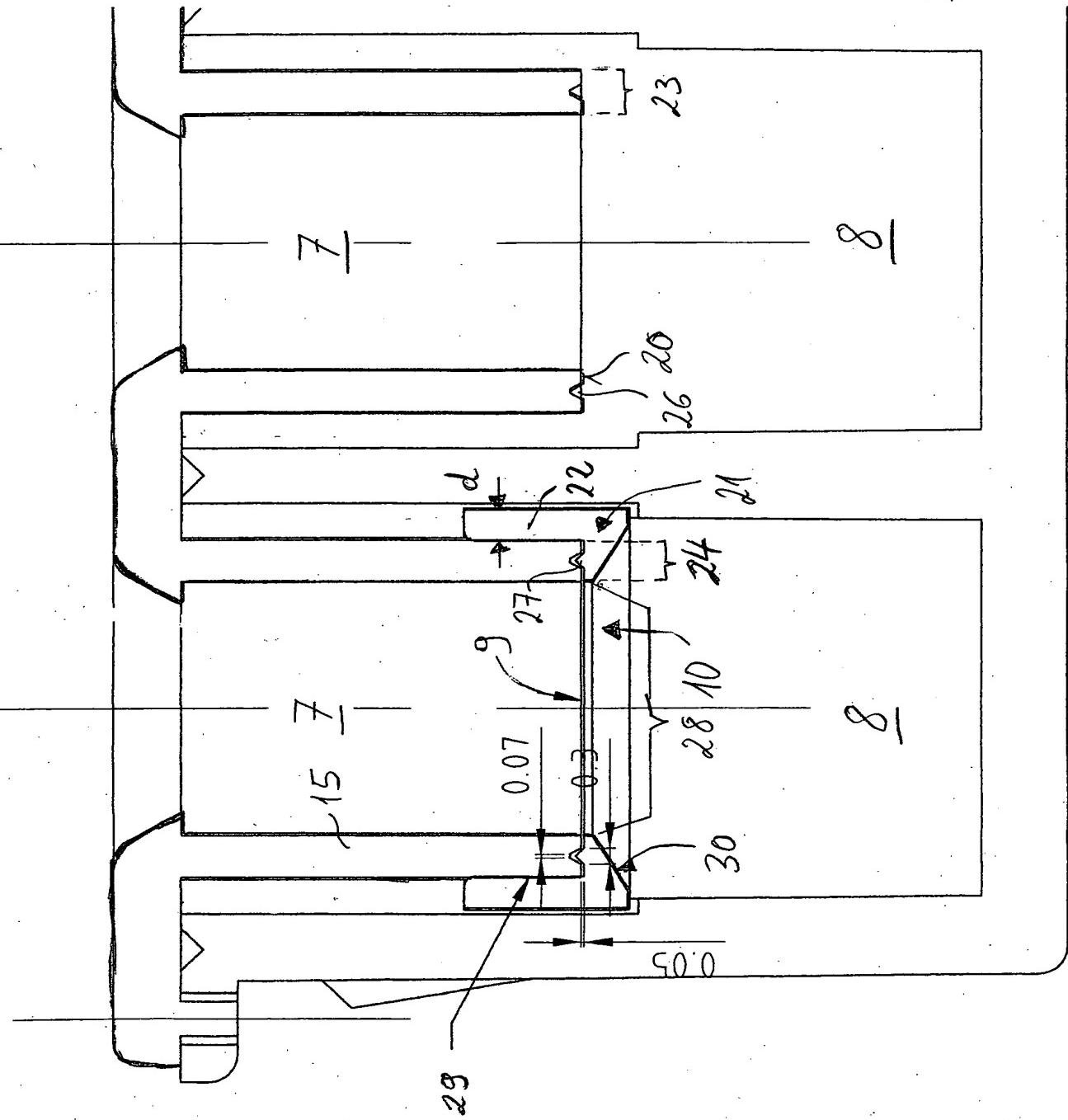
113



RDG 107/06/DE

2/3

Fig. 2



RD6107/0G/DE

3/3

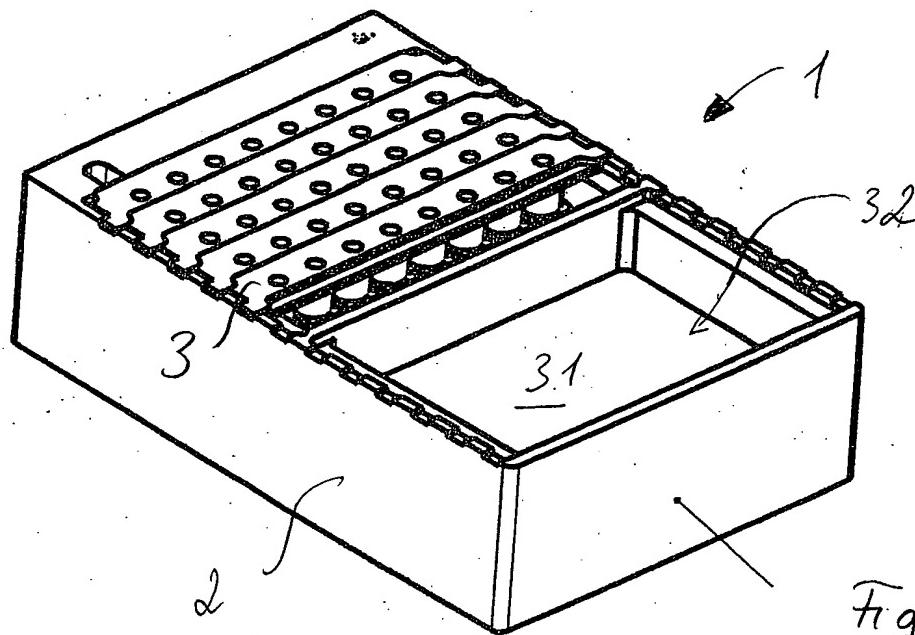


Fig 3

Fig 4

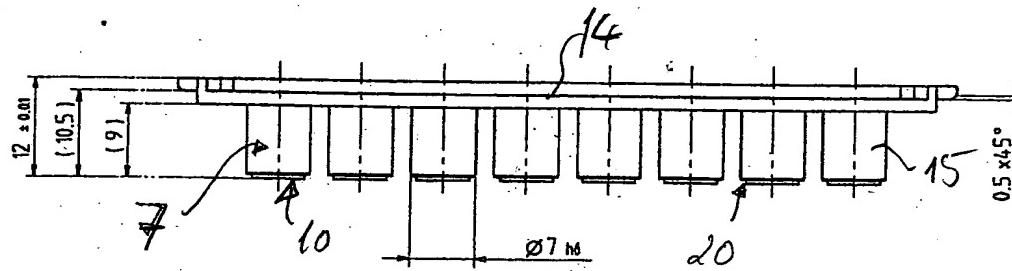
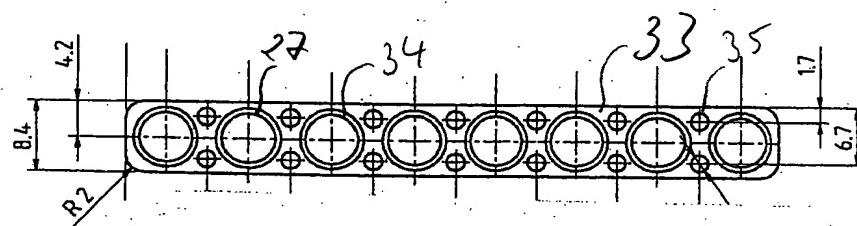


Fig 5





Creation date: 03-03-2004

Indexing Officer: LMITCHELL2 - LAK MITCHELL

Team: OIPEScanning

Dossier: 29189011

Legal Date: 02-20-2004

| No. | Doccode | Number of pages |
|-----|---------|-----------------|
| 1 | PA.. | 2 |

Total number of pages: 2

Remarks:

Order of re-scan issued on